

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bisoprolol AB 2,5 mg comprimés pelliculés
Bisoprolol AB 5 mg comprimés pelliculés
Bisoprolol AB 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé Bisoprolol AB 2,5 mg contient 2,5 mg de fumarate de bisoprolol.
Chaque comprimé Bisoprolol AB 5 mg contient 5 mg de fumarate de bisoprolol.
Chaque comprimé Bisoprolol AB 10 mg contient 10 mg de fumarate de bisoprolol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Bisoprolol AB 2,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes, portant l'inscription 'P' et une barre de cassure d'un côté et '2' de l'autre.

Bisoprolol AB 5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes portant l'inscription 'P' et une barre de cassure d'un côté et '5' de l'autre.

Bisoprolol AB 10 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes portant l'inscription 'P' et une barre de cassure d'un côté et '10' de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension. Traitement de l'angor chronique stable.
Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des glycosides cardiaques (pour de plus amples informations, voir rubrique 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'hypertension et de l'angor chronique stable

Adultes

La posologie doit être adaptée individuellement. Il est recommandé de commencer le traitement par 5 mg par jour. La posologie habituelle est de 10 mg une fois par jour, avec une dose maximale recommandée de 20 mg par jour.

Patients avec insuffisance rénale ou hépatique

En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la dose ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour. Cette dose peut éventuellement être divisée en moities.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est normalement nécessaire. Il est recommandé de commencer avec la dose la plus faible possible.

Population pédiatrique

Etant donné qu'il n'existe aucune expérience avec le bisoprolol chez les enfants, son utilisation ne peut être recommandée chez les enfants.

Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement (voir rubrique 4.4). La dose doit être progressivement réduite en la diminuant de moitié chaque semaine.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable

Adultes

Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque chronique est composé d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou d'un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine en cas d'intolérance aux IEC), d'un bêtabloquant, de diurétiques et, le cas échéant, de glycosides cardiaques. Les patients doivent être stables (sans épisode aigu) à l'instauration du traitement par bisoprolol.

Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie peut survenir pendant et après la période de titration.

Période de titration

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par bisoprolol nécessite une période de titration.

Le traitement par bisoprolol doit être initié par une augmentation progressive de la posologie suivant les étapes suivantes :

1,25 mg une fois par jour pendant 1 semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à 2,5 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à 3,75 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à 5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à 7,5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à 10 mg une fois par jour en traitement d'entretien.

La posologie maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.

Une surveillance des constantes vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle) et des symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est recommandée pendant la période de titration. Des symptômes peuvent déjà apparaître dès le premier jour après initiation du traitement.

Modification du traitement

Si la dose maximale recommandée est mal tolérée, une diminution progressive de la dose pourra être envisagée.

En cas d'aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie, il est recommandé de revoir la posologie des traitements concomitants. Il peut également être nécessaire de réduire provisoirement la dose de bisoprolol ou d'envisager l'arrêt du traitement.

La reprise du traitement et/ou l'augmentation de la dose de bisoprolol doivent être systématiquement envisagées dès lors que le patient est de nouveau stable.

Si l'arrêt du traitement est envisagé, une réduction progressive de la dose est recommandée car une interruption soudaine pourrait entraîner une dégradation aiguë de l'état du patient. Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol est habituellement un traitement au long cours.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique ou rénale

On ne dispose d'aucune donnée concernant la pharmacocinétique du bisoprolol chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux présentant une insuffisance cardiaque chronique. Il faut donc augmenter la posologie avec la plus grande prudence chez ces patients.

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Population pédiatrique

Etant donné qu'il n'existe aucune expérience avec le bisoprolol chez les enfants, son utilisation ne peut être recommandée chez les enfants.

Mode d'administration

Pour usage oral.

Les comprimés de bisoprolol doivent être pris le matin et peuvent être pris avec ou sans nourriture. Ils doivent être avalés avec un liquide et ne doivent pas être mâchés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le bisoprolol est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique dans les cas suivants :

- insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope intraveineux ;
- choc cardiogénique ;
- blocs auriculo-ventriculaires des 2^{ème} et 3^{ème} degrés ;
- maladie du sinus ;
- bloc sino-auriculaire ;
- bradycardie symptomatique ;
- hypotension symptomatique ;
- asthme bronchique sévère ou maladie pulmonaire obstructive chronique sévère ;
- formes sévères de la maladie artérielle périphérique occlusive et phénomène de Raynaud dans leurs formes sévères ;
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4) ;
- acidose métabolique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

Concerne uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

La mise en route du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol nécessite une période de titration (voir rubrique 4.2).

Concerne toutes les indications :

En particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bisoprolol ne doit pas être interrompu brutalement sauf indication formelle car cela peut conduire à une aggravation transitoire de l'état cardiaque (voir rubrique 4.2).

Précautions

Concerne uniquement l'hypertension ou l'angor :

Le bisoprolol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypertension ou un angor et associé à une insuffisance cardiaque.

Concerne uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

La mise en route et l'arrêt du traitement par bisoprolol nécessite une surveillance régulière. Pour la posologie et le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2.

Il n'existe pas d'expérience thérapeutique sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par le bisoprolol chez les patients présentant les pathologies et états suivants :

- diabète insulino-dépendant (type I) ;
- insuffisance rénale grave ;
- insuffisance hépatique grave ;
- cardiomyopathie restrictive ;
- cardiopathie congénitale ;
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan thermodynamique ;
- infarctus du myocarde de moins de 3 mois.

Concerne toutes les indications :

Le bisoprolol doit être utilisé avec précaution dans les cas suivants :

- bronchospasme (asthme bronchique, maladies obstructives des voies aériennes) Dans l'asthme bronchique ou d'autres maladies pulmonaires obstructives chroniques, qui peuvent causer des symptômes, un traitement bronchodilatateur est recommandé en concomitance. Parfois, une augmentation de la résistance des voies respiratoires peut survenir chez les patients souffrant d'asthme, par conséquent la dose de stimulants bêta2 peut devoir être augmentée
- diabète avec fluctuations importantes de la glycémie ; les symptômes d'hypoglycémie (p. ex : tachycardie, palpitations, sudation) pouvant être masqués
- jeûne strict
- traitement de désensibilisation en cours. Comme les autres bêtabloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et l'intensité des réactions anaphylactiques. Le traitement par l'adrénaline ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu
- bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré
- angor de Prinzmetal : Des cas de vasospasmes coronaires ont été observés. Bien que le bisoprolol soit hautement bêta-1 sélectif, des crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues en cas d'administration à des patients souffrant d'angor de Prinzmetal.
- troubles artériels périphériques occlusifs. Une aggravation des symptômes peut être observée, notamment en début de traitement
- anesthésie générale.

Chez les patients subissant une anesthésie générale, le bêta-bloquant réduit l'incidence des rythmies et de l'ischémie myocardique au cours de l'induction et de l'intubation et de la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement bêta-bloquant péri-opératoire. L'anesthésiste doit être conscient du bêta-bloquant en raison du risque d'interactions avec d'autres médicaments, entraînant des brady-arythmies, une atténuation de la réflexe tachycardique et une diminution de la capacité réflexe à compenser la perte de sang. Si l'on pense qu'il est nécessaire de retirer le traitement par bêtabloquant avant la chirurgie, cela doit être fait graduellement et complété environ 48 heures avant l'anesthésie.

L'association de bisoprolol avec des antagonistes de calcium du type vérapamil ou diltiazem avec des

antiarythmiques de classe I et avec des antihypertenseurs agissant sur le système nerveux central n'est généralement pas recommandée, voir rubrique 4.5 pour plus de détails.

Même si les bêtabloquants cardio-sélectifs (bêta 1) peuvent avoir moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non sélectifs, comme c'est le cas avec tous les bêtabloquants, leur utilisation doit être évitée chez les patients atteints de bronchopneumopathie obstructive, sauf si des raisons médicales impérieuses justifient leur utilisation. Dans ces situations, le bisoprolol peut être utilisé avec la prudence qui s'impose. Chez les patients présentant des maladies respiratoires obstructives, le traitement doit être commencé par la dose la plus faible possible et les patients doivent être étroitement suivis pour de nouveaux symptômes (p. ex. dyspnée, intolérance à l'effort, toux).

Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêtabloquants (dont bisoprolol) qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.

Chez les patients présentant un phéochromocytome, le bisoprolol ne doit être administré qu'après avoir bloqué les récepteurs alpha.

Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués par le traitement par bisoprolol.

Chez les patients sous anesthésie générale, le bêta-bloquant diminue l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie, l'intubation et la période post-opératoire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées :

Concerne uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

Antiarythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotropique négatif augmenté.

Concerne toutes les indications :

Antagonistes calciques de type vérapamil, ou, dans une moindre mesure, de type diltiazem : influence négative sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêtabloquants peut induire une hypotension grave et un bloc auriculo-ventriculaire.

Anti-hypertenseurs d'action centrale (par exemple clonidine, méthyldopa, moxonidine, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver la diminution du tonus central sympathique (et peut donc entraîner une diminution de la fréquence et du débit cardiaque, ainsi qu'une vasodilatation). L'arrêt brutal du traitement, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêtabloquant, peut augmenter le risque « d'hypertension rebond ».

Associations faisant l'objet de prudence :

Concerne uniquement l'hypertension ou l'angor :

Antiarythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : L'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotropique négatif augmenté.

Concerne toutes les indications :

Antagonistes calciques de type dihydropyridine (comme la fêlodipine et l'amlodipine) : L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension et une augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclue ;

Antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone) : l'effet sur la conduction auriculo-

ventriculaire peut être majoré ;

Bétabloquants d'usage local (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes) peuvent potentialiser les effets généraux du bisoprolol ;

Médicaments parasymphomimétiques : l'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie ;

Insuline et hypoglycémiantes oraux : majoration de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des bêta-adrenorécepteurs est susceptible de masquer les signes d'hypoglycémie;

Anesthésiques : diminution de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour plus d'information sur l'anesthésie générale se référer également à la rubrique 4.4) ;

Digitaliques : diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire ;

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'action hypotensive du bisoprolol peut être diminuée ;

Médicaments bêta-symphomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine) : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments ;

Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs alpha et beta adrénergiques (par exemple noradrénaline, adrénaline) : l'association avec le bisoprolol peut démasquer l'effet vasoconstricteur alpha-adrénergique de ces médicaments, conduisant à une hypertension et une aggravation d'une claudication intermittente. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêtabloquants non sélectifs;

L'utilisation concomitante d'anti-hypertenseurs, ou médicaments pouvant induire une diminution de la pression artérielle (par exemple antidépresseurs, barbituriques, phénothiazines), peut augmenter le risque d'hypotension.

Associations à prendre en compte :

Méfloquine : majoration du risque de bradycardie;

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les IMAO-B) : majoration de l'effet hypotenseur des bêtabloquants, mais aussi risque de crise hypertensive.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer les agents beta-1 sélectifs.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de stricte nécessité. Si le traitement par bisoprolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 3 premiers jours de la vie.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion du bisoprolol dans le lait maternel ou sur la sécurité de l'exposition chez les nourrissons. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration de bisoprolol.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dans une étude réalisée chez des patients atteints de coronaropathies, le bisoprolol n'a pas altéré les capacités de conduite. Toutefois, en fonction de la réponse individuelle des patients à un traitement, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être altérée. Cet effet doit être pris en compte notamment au début du traitement, en cas de modification du traitement ainsi qu'en cas d'association à l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les termes de fréquence utilisés ci-après répondent aux définitions suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections psychiatriques :

Peu fréquent : troubles du sommeil, dépression

Rare : cauchemars, hallucinations.

Affections du système nerveux :

Fréquent : vertiges*, céphalée*

Rare : syncope.

Affections oculaires :

Rare : sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles)

Très rare : conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Rare : troubles de l'audition.

Affections cardiaques :

Très fréquent : bradycardie (chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique).

Fréquent : aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante (chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique) ;

Peu fréquent : troubles de la conduction AV ; aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante (chez les patients atteints d'hypertension ou d'angor) ; bradycardie (chez les patients atteints d'hypertension ou d'angor).

Affections vasculaires :

Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités, hypotension, surtout chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Peu fréquent : hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : bronchospasme chez les patients souffrant d'asthme ou ayant des antécédents de troubles obstructifs des voies aériennes

Rare : rhinite allergique.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux de type nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Affections hépatobiliaires :

Rare : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : réactions d'hypersensibilité (prurit, flush, rash et angio-œdème) ;

Très rare : alopecie, les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire une éruption ressemblant à un psoriasis.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

Peu fréquent : faiblesse musculaire et crampes.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Rare : dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : asthénie (chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique), fatigue*

Peu fréquent : asthénie (chez les patients présentant de l'hypertension ou angor) ;

Investigations :

Rare : élévation des triglycérides, élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT).

Concerne uniquement l'hypertension ou l'angor

* Ces symptômes apparaissent particulièrement au début du traitement. Ils sont généralement modérés et disparaissent souvent après 1 à 2 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspectes après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecte via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou.

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

En général, les signes les plus couramment rencontrés en cas de surdosage d'un bêtabloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë, et l'hypoglycémie. Il y a peu d'expérience de surdosage de bisoprolol, seulement quelques cas de surdosage avec le bisoprolol (maximum : 2000 mg) ont été rapportés chez des patients souffrant d'hypertension et/ou de coronaropathie, ayant présenté une bradycardie et/ou une hypotension, tous les patients se sont rétablis. On observe de larges variations interindividuelles de la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients insuffisants cardiaques sont probablement très sensibles.

Prise en charge

En cas de surdosage, le traitement par bisoprolol doit être arrêté et un traitement de soutien et

symptomatique doit être administré.

Compte tenu des actions pharmacologiques prévues et des recommandations pour les autres bêtabloquants, les mesures générales suivantes doivent être envisagées lorsqu'elles sont justifiées au plan clinique.

Bradycardie : administration d'atropine, par voie I.V. Si la réponse est inadaptée, on peut donner, avec précaution, de l'isoprénaline ou un autre médicament ayant des propriétés chronotropes positives. Dans certaines circonstances, la pose d'un pacemaker peut s'avérer nécessaire.

Hypotension : des solutés intraveineux et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.

Bloc auriculo-ventriculaire (du 2ème ou 3ème degré) : les patients doivent être surveillés attentivement et traités par perfusion d'isoprénaline ou insertion transveineuse d'un stimulateur cardiaque.

Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administration par I.V., de diurétiques, d'agents inotropes, de vasodilatateurs.

Bronchospasme : administration d'un traitement broncho-dilatateur, tel que l'isoprénaline, médicaments beta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.

Hypoglycémie : administration I.V. de glucose.

Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est difficilement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquant sélectif, code ATC : C07AB07.

Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un bêtabloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs β_1 , sans activité stimulante intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Il ne présente qu'une affinité faible pour les récepteurs beta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs beta-2 intervenant dans la régulation métabolique. En conséquence, le bisoprolol ne modifie généralement pas la résistance des voies aériennes et n'a pas d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs beta-2. La sélectivité beta-1 du bisoprolol s'étend au-delà des doses thérapeutiques.

Insuffisance cardiaque chronique :

Efficacité clinique et sécurité

2647 patients au total ont été inclus dans l'étude CIBIS II. 83 % (n=2202) étaient en classe III de la NYHA et 17 % (n=445) en classe IV de la NYHA. Ils présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection < 35 %, sur la base de l'échocardiographie). La mortalité totale a diminué de 17,3 % à 11,8 % (diminution relative de 34 %). Une baisse de la fréquence des morts subites (3,6 % par rapport à 6,3 %, diminution relative de 44 %) et une réduction des épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % par rapport à 17,6 %, diminution relative de 36 %) ont été observées. Enfin, une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée. Pendant la mise en route et la titration des doses de bisoprolol, des hospitalisations pour bradycardie (0,53 %), hypotension (0,23 %) ou décompensation aiguë (4,97

%) ont été observées, mais elles n'étaient pas plus fréquentes que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 % respectivement). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou invalidants pendant la durée totale de l'étude a été de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'étude CIBIS III a porté sur 1010 patients âgés de ≥ 65 ans, atteints d'insuffisance cardiaque chronique légère à modérée (ICC de classe II ou III de la NYHA) et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$, n'ayant reçu antérieurement aucun inhibiteur de l'enzyme de conversion, de bêtabloquants ou de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine. Les patients ont été traités par l'association de bisoprolol et d'énalapril pendant 6 à 24 mois après un traitement initial de 6 mois par soit du bisoprolol, soit de l'énalapril.

Il y avait tendance à avoir une fréquence d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique plus élevée lorsque le bisoprolol était utilisé lors du traitement initial de 6 mois. La non infériorité entre le traitement initial par le bisoprolol et le traitement initial par l'énalapril n'a pas été prouvée dans l'analyse per-protocole, bien que les deux stratégies d'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque montrèrent un taux similaire dans la fréquence du critère primaire composite des décès et hospitalisations à la fin de l'étude (32,4% dans le groupe d'abord traité par le bisoprolol versus 33,1% dans le groupe d'abord traité par l'énalapril, pour la population en per-protocole). L'étude montre que le bisoprolol peut aussi être utilisée chez les personnes âgées ayant de l'insuffisance cardiaque chronique dans leurs formes faibles à modérées.

Hypertension ou angor :

Le bisoprolol est utilisé pour le traitement de l'hypertension et de l'angor. Comme pour les autres beta-1-bloquants, son mode d'action dans l'hypertension n'est pas entièrement établi. On sait toutefois que le bisoprolol inhibe fortement l'activité de la rénine plasmatique.

Mécanisme anti-angineux : Le bisoprolol, en inhibant les récepteurs cardiaques beta, inhibe la réponse entraînée par l'activation sympathomimétique. Cela entraîne une diminution du rythme cardiaque et de la contractilité de manière à diminuer le besoin en oxygène du muscle cardiaque.

Lors d'une administration aiguë chez les patients ayant une coronaropathie sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol diminue la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, et donc le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En administration chronique, les résistances périphériques, initialement élevées, diminuent.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Le bisoprolol est pratiquement complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Associé à un très faible premier passage hépatique, ceci entraîne une très forte biodisponibilité d'environ 90%. La fixation du bisoprolol aux protéines plasmatiques est de 30 % environ. Le volume de distribution est de 3,5 l/kg. La clairance totale est de 15 l/h environ.

La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 – 12 heures permet d'obtenir un effet durant 24 heures, après une seule prise quotidienne.

Biotransformation et élimination

Le bisoprolol est excrété du corps par deux voies. 50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, puis excrétés par les reins. Les 50 % restants sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. L'élimination ayant lieu au niveau des reins et du foie dans les mêmes proportions, une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire pour les patients atteints d'une altération de la fonction hépatique ou d'insuffisance rénale.

Autres populations spéciales

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (classe III de la NYHA), les taux plasmatiques de bisoprolol sont plus élevés, et la demi-vie est prolongée par rapport aux volontaires sains. La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est de 64 ± 21 ng/ml pour une dose quotidienne de 10 mg et la demi-vie est de 17 ± 5 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les êtres humains, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogenèse éventuelle, et des fonctions de reproduction et de développement. Comme les autres bêtabloquants, le bisoprolol a provoqué une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et perte de poids) et embryofœtale (fréquence accrue des résorptions, diminution du poids des descendants à la naissance, ralentissement du développement physique) à des doses élevées, mais il n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Phosphate d'hydrogène de calcium anhydre
Silice colloïdale anhydre
Crospovidone (Type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose 6cP (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bisoprolol AB comprimés pelliculés sont emballés en plaquettes en Polyamide/Aluminium/PVC - Aluminium.

Présentations : 14, 20, 28, 30, 56, 60 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bisoprolol AB 2,5 mg comprimés pelliculés : BE531733

Bisoprolol AB 5 mg comprimés pelliculés : BE531742

Bisoprolol AB 10 mg comprimés pelliculés : BE531760

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

29/06/2018 – 16/05/2022.

10. DATE DE MISE A JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 06/2022.

Date d'approbation du texte : 07/2022.